Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Ueber die Wirkung des Calciums auf die Atmung.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

VERFASST UND EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

FELIX HAFFNER

approb. Arzt aus Marbach a/N.

Separatabdruck aus

ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE

XXIII. Band.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1913

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Ueber die Wirkung des Calciums auf die Atmung.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

VERFASST UND EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VORGELEGT VON

FELIX HAFFNER
approb. Arzt aus Marbach a/N.

Separatabdruck aus
ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
XXIII. Band.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1913

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548308_0039

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkung des Calciums auf die Atmung

von

FELIX HAFFNER

approb. Arzt aus Marbach a/N.

Für die Oxalsäure hat F. Ianuschke (1) den entgiltigen Nachweis gebracht, dass ihre Giftigkeit auf ihrer Eigenschaft beruht, durch Umsetzung der Calciumsalze in Oxalate das Calcium-Ion dem Organismus zu entziehen; er bewies dies dadurch, dass er am isolierten Froschherz und am ganzen Frosch die Oxalsäurevergiftungserscheinungen durch Calciumzufuhr aufheben konnte. Schon Kunkel (2) hatte die Vermutung ausgesprochen, dass der Fluornatriumvergiftung ein analoger Wirkungsmechanismus zu Grunde liege.

Ianuschke konnte diese Frage am Froschherzen nicht entscheiden; es stellte deshalb auf Veranlassung von Prof. von Tappeiner, A. Schlick (3) erneute Untersuchungen darüber an. Er ging dabei so vor, dass er an Fröschen und Kaninchen eine Fluornatriumvergiftung setzte und versuchte die Vergiftungserscheinungen durch Calciumgaben aufzuheben.

So gelang es ihm an Fröschen, die durch Injektion der häufig ausprobierten letalen Dosis Fluornatrium in den Rückenlymphsack vergiftet waren, und bei denen sich bereits (ca 3-4 Stunden nach der Injektion) die Zeichen schwerer Vergiftung (fibrilläre Muskelzuckungen, krampfhaftes Ausstrecken der hinteren Extremitäten und Ertragen der Rückenlage) ausgebildet hatten, diese sämtlichen Symptome durch Injektion einer der Fluornatriumlösung an Normalgehalt gleichen $CaCl_2$-lösung in den Halslymphsack innerhalb weniger Minuten zum Verschwinden zu bringen.

Die Entgiftung gelang nicht mehr, wenn mit der Calciuminjektion bis zum Atemstillstand und zur vollständigen Reflexlosigkeit gewartet wurde.

Das Calciumchlorid konnte in allen Fällen auch durch Strontium-

chlorid ersetzt werden ; Strontium wirkte sogar noch in Fällen vollständiger Reflexlosigkeit lebensrettend. Dagegen konnte am ausgeschnittenen Gastrocnemius und am Ischiadicus des Nervmuskelpräparats die durch Eintauchen in Fluornatriumlösung erzeugte Unerregbarkeit durch Uebertragen in Calciumchlorid nicht wieder behoben werden.

Kaninchen erhielten einen Dauereinlauf der Fluornatrium-Lösung in die Jugularis. Die Vergiftungserscheinungen boten das von v. TAPPEINER (4) geschilderte Bild ; es entwickelte sich zuerst eine weitgehende zentrale Vasomotorenlähmung, darauf folgte nach kurzdauernder Beschleunigung und Vertiefung eine fortschreitende Lähmung der Respiration. Häufig zeigte die Atmung den Cheyne-Stokeschen Typus. Diese Erscheinungen waren regelmässig von fibrillären Zuckungen der Skelettmuskulatur begleitet. Der Fluornatriumeinlauf wurde in den einen Fällen schon nach Ausbildung der Vasomotorenlähmung noch bei guter Respiration, in den anderen Fällen erst nach Eintritt des vollständigen Atemstillstandes unterbrochen und nun $CaCl_2$-Lösung in die Vene geschickt. In beiden Versuchsreihen verschwanden sämtliche Vergiftungssymptome auf den Calciumeinlauf rasch und vollständig und zwar in der umgekehrten Reihenfolge, wie sie eingetreten waren. Um den ursprünglichen Blutdruck wieder herzustellen, musste eine der vorher eingelaufenen Giftlösung an Menge und Normalgehalt ungefähr gleiche Calciumlösung injiciert werden.

Durch diese Ergebnisse ist bewiesen, dass auch die Fluornatriumvergiftung auf einer Calciumentziehung beruht.

Bei diesen Versuchen an Kaninchen machte nun SCHLICK die Beobachtung, dass kurz nach Beginn des Calciumeinlaufs eine sehr erhebliche, vorübergehende Steigerung der Atemtätigkeit eintrat. Um eine Entgiftung des Fluornatriums konnte es sich dabei noch nicht handeln, da die Erscheinung stets auftrat, als erst eine unverhältnismässig geringe Calciummenge eingelaufen war. Auch an der Blutdruckkurve war um diese Zeit von einer Entgiftung des Fluornatriums noch nichts zu bemerken. SCHLICK unterschied deshalb zwei Stadien der Calciumwirkung. Die direkte, an kleinste Calciummengen gebundene, erregende Wirkung auf die Atmung und die als Entgiftung des Fluornatriums sich äussernde Wirkung, bei der die wirksame Menge der vorausgegangenen Fluornatriumdosis entsprechen musste. Dass es sich bei der ersten Art von Wirkung, der Erregung der Respirationstätigkeit, um eine von der entgiftenden Wirkung ganz gesonderten Eigenschaft des Calciumsalzes handelt, wurde dadurch bewiesen, dass nach Lähmung der Respiration mittels Chloralhydrat oder Morphin durch Calciuminjektion ebenfalls ein plötzlich ein-

setzender Anstieg der fast oder ganz erloschenen Atmung auftrat. Die Steigerung der Respirationstätigkeit erstreckte sich sowohl auf die Frequenz wie auf die Tiefe der Atemzüge. Weiterhin konnte SCHLICK noch zeigen, dass die Erregung rasch vorübergeht und auch durch Fortgeben kleiner Calciummengen nur kurze Zeit auf einer gewissen Höhe gehalten werden kann, dass aber der Vorgang sich durch erneute Injektionen des öfteren wiederholen liess, jedoch mit immer geringerem Effekte. Da die Wirkung auch noch beiderseitiger Vagotomie erschien, nahm SCHLICK an, dass sie durch direkte Einwirkung des Calciums auf das Atemzentrum ausgelöst werde.

Die *Literatur* über die verschiedenen Calciumwirkungen ist sehr umfangreich ; eine einheitliche Auffassung des Wirkungsmechanismus des Calcium-Ions scheint noch nicht möglich. Bei Application von Calciumsalzen sind sowohl Wirkungen auf das centrale, wie auf das periphere Nervensystem beobachtet. Die einzige ausführlichere Angabe über die Beeinflussung der *Respiration* stammt von DON JOSEPH und MELTZER (5) ; die sich bei intravenösen und intraarteriellen Injektionen von Calciumchlorid an Hunden äussernden Wirkungen auf die Atmung beschreiben sie folgendermassen :

The rate of respiration during the course of the infusion was irregular, but in general, it became first increased and then decreased again. The character of the respiration, however, was typical for the calcium infusion. With the progress of the experiment inspiration gradually became labored, the accessory muscels being called into play, and the end of inspiration often showed a tetanic pause. Expiration also became active and apparently had often to overcome closure of the glottis.

(Die Hunde hatten kein Allgemeinnarkoticum, oder nur kurze Zeit Aether erhalten).

Eine direkte, lähmende Wirkung des Calciums auf das Atemzentrum nimmt GARDELLA (6) an. Er beschreibt, dass bei Aufbringen von $CaCl_2$ auf den freigelegten Bulbus und bei intravenösen Injectionen eine allmähliche Abnahme der Atemfrequenz bis zur vollständigen Respirationslähmung eintrat.

Es scheint also nach den vorliegenden Untersuchungen das Calcium bald zu einer Erregung bald zu einer Lähmung der Respiration zu führen. Um die Bedingungen dieser verschiedenartigen Calciumeffekte aufzuklären, wurden die folgenden Versuche angestellt, zumal die von SCHLICK gefundene intensive Anregung einer fast erloschenen Atmung möglicherweise von praktischem Interesse sein konnte.

Wirkung des Ca Cl_2 auf Blutdruck und Atmung bei intravenöser Injektion an narkotisierten Tieren.

Versuchsanordnung. — Meine Versuche wurden an Kaninchen gemacht. Ein Tier erhielt 0,5-0,6 g. Chloralhydrat pro Kg. Körpergewicht subkutan in 5 % Lösung. Die Atmung wurde von einer in die Trachea eingebundenen Kanüle aus unter Vorschaltung eines Reservoirs mit der Marey'schen Trommel, der Blutdruck von der Carotis aus mittels eines Quecksilbermanometers registriert. Der Einlauf des Calciumsalzes geschah herzwärts in die Jugularis externa. Das Chloralhydrat führte regelmässig zu einer starken Senkung des Blutdrucks, der ziemlich rasch bis auf 30-40^{mm} Quecksilbersäule abfiel und sich dann gewöhnlich lange Zeit auf dieser Höhe hielt. Die Lähmung des Atemzentrums trat erst später in Erscheinung, entwickelte sich aber dann rasch zur vollständigen Asphyxie. Dieser Zustand war gewöhnlich 1 $^1/_2$-2 Stunden nach der Chloralhydratinjektion erreicht. Kurz vor der vollständigen Einstellung der Respiration erhielt das Tier durch die Jugularvene die Chlorkalciumlösung, gewöhnlich 3-5 ccm isotonischer (= 3,4 % des mit 6 H_2O krystallisirten Salzes) oder 3 ccm 1/2 normaler (= 5,48 %) Lösung mit "einer Einlaufgeschwindigkeit von 1 ccm in ca 10-20". Darauf traten regelmässig charakteristische Erscheinungen an der Blutdruck- und Atemkurve auf.

Als erstes Zeichen der Calciumwirkung trat stets eine Aenderung des *Blutdrucks* ein. Es kam in allen Fällen zu einem mehr oder weniger steilen Abfall, Hand in Hand ging damit eine Verlangsamung der Herzpulse. Von diesem Abstieg kehrte der Blutdruck wieder allmählich zu seiner alten Höhe zurück, jedoch vollzog sich der Wiederanstieg viel langsamer als die vorausgehende Senkung.

Häufig traten zu Beginn der Wirkung ausgesprochene Vaguspulse auf. Die Steilheit und Tiefe des Abfalls wuchs mit der Menge und Raschheit der Injektion. Bei geringeren Dosen und langsameren Einlauf ging dem Abfall ein ganz geringfügiger, kurzdauernder Anstieg der Kurve vorher. Bei rascheren Injektionen dagegen fiel der Blutdruck ganz unmittelbar und oft um mehrere Centimeter Quecksilber in einer geraden, von keiner Pulserhebung unterbrochenen Linie ab. Solchen Abfällen entsprach jedesmal, wie an der Quecksilbersäule beobachtet werden konnte, ein vollständiger Herzstillstand. Gewöhnlich waren auch solche weitgehenden Störungen nur von kurzer Dauer und der Blutdruck bald wieder auf seiner alten Höhe angelangt; jedoch kam es auch in einigen Fällen auf die Injektion hin zu einem plötzlichen irreparablen Herzstillstand.

Es fragt sich nun wie diese regelmässig auf eine Calciuminjektion hin folgenden Aenderungen des Blutdrucks zu Stande kommen.

Durch eine Reihe von Arbeiten ist festgestellt, dass die Calciumsalze die Herztätigkeit sowohl durch Beeinflussung der Vagusenden wie der motorischen Apparate selbst zu verändern vermögen.

So fanden MELTZER und AUER (7), dass beim Kaninchen nach Lähmung der Vagusenden mittels Magnesium durch Calciumchlorid nicht nur die normale Erregbarkeit des Vagus wiederhergestellt, sondern dass der Vagus dadurch sogar in einen Zustand übernormaler Erregbarkeit versetzt wird. Auch die Herabsetzung der Vaguserregbarkeit am Froschherz durch NaCl wird nach BUSQUET und PACHON (8) durch Calcium gehemmt. Nach RUTKEWITSCH (9) erfährt auch der normale Vagustonus des Warmblüters durch Calcium eine geringfügige Steigerung ; sie kann durch Atropin wieder vollständig aufgehoben werden. Für die Wirkung hoher Calciumgaben auf das Herz soll zwar diese Vaguserregung keine Bedeutung besitzen (9).

Eine derartige Vaguserregung kann als Grund für die oben beschriebenen Blutdruckwirkungen nicht in Betracht kommen ; denn auch nach vollständiger Ausschaltung der Vagusenden durch Atropin traten die Blutdruckerscheinungen in ganz gleicher Weise auf (s. dazu die Versuche 7 u. 8).

Die wichtige Rolle der Calciumsalze für die Funktion der motorischen Apparate selbst ist durch die Untersuchungen S. RINGERS und vieler späteren Autoren (1) festgestellt. Das Calcium-Ion wirkt positiv inotrop, seine Anwesenheit in der Umgebungsflüssigkeit des Herzmuskels ist für die Erhaltung der systolischen Tätigkeit ein notwendiges Erfordernis ; das Calcium ist der physiologische Antagonist der negativ inotropen, also die Diastole begünstigenden einwertigen Alkalijonen. Die Intensität der Systole ist geradezu proportional der wirksamen Calciumkonzentration (STRAUB) (11). Mit einer Zunahme der Konzentration wird demgemäss durch Verstärkung der Systole innerhalb gewisser enger Grenzen die Leistung des Herzens vergrössert. LANGENDORFF und HUECK (10) und seitdem auch noch andere Autoren haben deshalb Calciumsalze für die Herztherapie empfohlen.

Bei Ueberschreitung einer gewissen Konzentration (STRAUB (11) gibt für das ausgeschnittene Froschherz die optimale Konzentration zu 0,02 % $CaCl_2$ an) geht die Intensitätsteigerung der Systole zwar weiter, jedoch zu Ungunsten einer entsprechenden Erschlaffung des

(1) Siehe die Literaturübersicht bei RUTKEWITSCH 9).

Herzens ; es kommt deshalb zu einer Abnahme des Schlagvolumens und damit zu einer Herabsetzung der Herzleistung. Schliesslich entwickelt sich, unter fortschreitender Festhaltung des systolischen Zustandes auf Kosten der Diastole, ein systolischer Herzstillstand. Der Herzstillstand scheint die häufigste Todesart der Calciumvergiftung zu sein. FISCHER (12) sah bei Einführung des Calciums in die Carotis den Tod stets durch Herzlähmung eintreten ; auch in den Versuchen von DON JOSEPH und MELTZER (5) setzte das Herz in vielen Fällen vor der Atmung aus.

Als Ursache der starken Blutdruckabfälle in meinen Versuchen kann, wie schon ausgeführt wurde, eine Vagusreizung durch Calcium nicht in Betracht kommen ; der Abfall kann aber auch nicht durch eine Gefässlähmung hervorgerufen sein, da im Gegenteil die Gefässe, wie am Laewen-Trendelenburg'schen Froschpräparat festgestellt wurde, durch Calcium eine intensive Verengerung erfahren. *Es beruhen also offenbar die beschriebenen Blutdruckwirkungen auf der zuletzt besprochenen Herabsetzung der Herzleistung durch toxische Calciumdosen.*

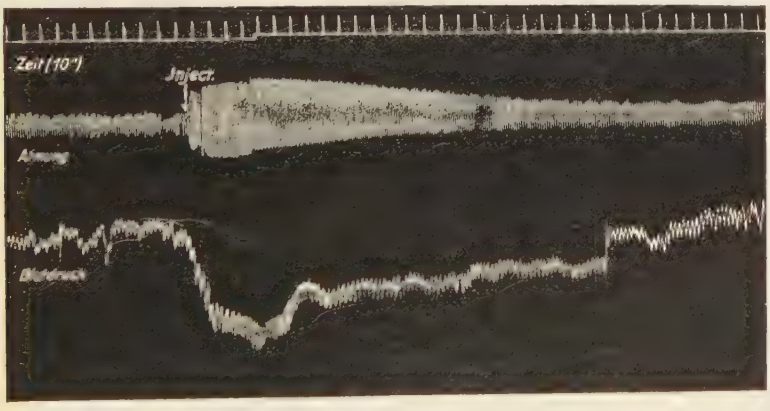
Unmittelbar der Wirkung am Blutdruck folgend trat eine Aenderung der *Atemtätigkeit* ein. Niemals sah ich eine Atemwirkung etwa vor oder ohne eine begleitende Wirkung am Blutdruck. Die Erscheinung an der Atmung bestand bei Einhaltung der geschilderten Versuchsanordnung *in der Regel in einer ganz bedeutenden, jedoch rasch vorübergehenden Steigerung der Atemtätigkeit nach Frequenz und Intensität*, ganz wie sie SCHLICK beschrieben hat ; auch die anderen von ihm festgestellten Eigenschaften dieses Atemeffektes fand ich vollkommen bestätigt. Als Beispiel für einen solchen typischen Verlauf führe ich folgendes Protokoll an.

I. Versuch

Kaninchen, 2500 g.

Zeit	Atemzüge in 30"	Atemhöhe in mm	Blutdruck in mm. Hg.	
10h	—	—	—	1,5 g. Chloralhydrat subcutan.
11h 20'	32	7	60	
25'	26	5	59	
30'	20	3	54	
30 1/2'	43	10	36	Injection von 3 ccm 3,4 % $CaCl_2$lösung
31'	31	12	36	in Jugularis externa.
31 1/2'	28	10	36	
32'	25	8	37	
33'	25	5	39	
34	21	4	40	

Um ein übersichtliches Bild der Wirkung zu geben, füge ich hier einen Kurvenausschnitt ein, der von dem an anderer Stelle der Arbeit ausführlich protokollirten 9. Versuch stammt und der die Wirkung einer intravenösen Injection von 3 ccm 3,4 % $CaCl_2$-lösung wiedergibt.



Kurve N 1.

Ausser diesem typischen Verlauf der Atemerregung traten in der grossen Reihe der Versuche noch *verschiedene anders geartete* ***Atemformen*** in Erscheinung. In vielen Fällen und zwar besonders dann, wenn die Atemtätigkeit noch nicht sehr stark herabgesetzt

war, blieb die Steigerung der Intensität aus und es zeigte sich allein die Zunahme der Frequenz, so z. B. in Versuch N° 2 :

II. Versuch.

Kaninchen, 3100 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	
9h	—	—	1,8 g. Chloralhydrat subcutan.
10h 50′	11	11	Blutdruck 35 mm. Hg.
50 1/2′	10	10,5	
51′	12	10,5	Injection von 3 ccm 5,48 % $CaCl_2$lösung
51 1/2′	19	10	in Jugularis externa.
52′	17	10	
52 1/2′	14	10	
53′	12	9,5	

In anderen Versuchen fehlte nicht nur die Intensitätszunahme, sondern es trat eine Abnahme der Atemhöhe ein, während die Frequenz wie sonst gesteigert war, so im folgenden Versuche.

III. Versuch.

Kaninchen, 2500 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	Blutdruck in mm. Hg.	
3h 30′	—	—	—	1,3 g Chloralhydrat subcutan
5h 40′	19	6	45	
40 1/2′	18	6	45	
41′	25	3	36	Injection von 4 ccm 3,4 % $CaCl_2$lösung
41 1/2′	50	4,5	27	in Jugularis externa.
42′	50	5	38	
43′	40	5	45	
44′	28	6	45	
46′	20	6	45	

Diese Abnahme der Atemhöhen könnte als kompensatorischer Vorgang gegenüber der Frequenzsteigerung aufgefasst werden, ähnlich wie die Vertiefung der Atmung nach Morphin als Reaktion auf die Herabsetzung der Frequenz betrachtet werden kann. Ich glaube jedoch ,dass der Depression der Atemhöhen in diesem Fall ein selbstständiger Charakter zukommt und möchte das daraus folgern, dass das Maximum der Depression in den meisten Fällen nicht mit dem Maximum der Frequenzsteigerung zusammen fiel, diese sogar in eine Zeit fällt, als die Depression schon vorüber und die bisherige Atemhöhe wieder erreicht war. Diese zeitliche Unabhängigkeit beider Phänomene geht aus den Protokollen der Versuche 3 und 7 hervor. Ich glaube dafür die Depression der Atemhöhen einem ganz anderen Calciumeffekt zuschreiben zu müssen, wie er auf manche Injektionen hin beobachtet wurde. Es kam nämlich einigemal zu einer Verkleinerung der Atemhöhen ohne gleichzeitige Steigerung der Frequenz oder sogar zu einer gleichzeitigen Abnahme der Atemhöhen und der Frequenz ; ja ich beobachtete direkt nach der Calciuminjektion einsetzende vollständige Atemstillstände. Sie gingen in der Regel rasch vorüber : doch habe ich auch verschiedene Fälle verzeichnet, in denen der Atemstillstand auch durch länger dauernde Beatmung des Tieres nicht mehr zu beheben war und den Tod des Tieres herbeiführte, während die Herztätigkeit noch durchaus genügt hätte. Von dieser der ursprünglichen, von SCHLICK beschriebenen, geradezu entgegengesetzten Wirkungsweise des Calciums wird später noch die Rede sein.

Versuch N° 4 zeigt eine bedeutende Abnahme der Atemhöhen nach einer Injektion, ohne Frequenzänderung.

IV. Versuch.

Kaninchen, 2300 g.

Zeit	Atemzuge in 15"	Atemhohe in mm.	Blutdruck in mm Hg.	
3h 25'	—	—	—	1 2 g. Chloralhydrat subcutan.
5h 18'	14	9	37	
18 1/2'	13	9	37	
19'	13	8	37	Injection von 3 ccm 5,48 % $CaCl_2$lösung in Jugularis externa.
19 1/4'	13	6	27	
19 1/2'	13	2,5	24	
19 3/4'	13	4	24	
20'	14	7	28	
21'	13	9	38	

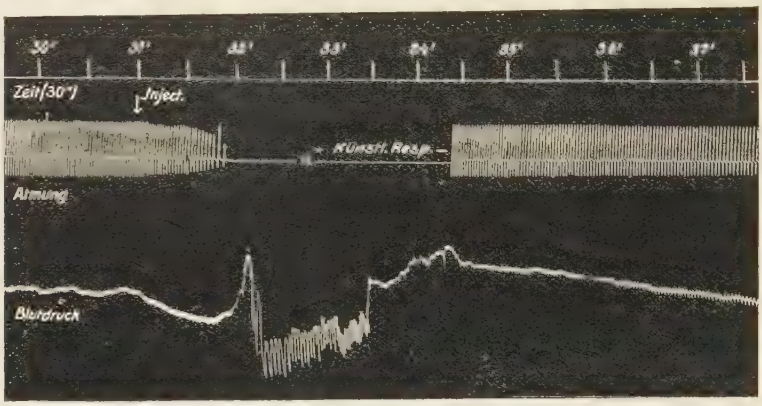
Das folgende Protokoll stammt von einem Versuch, bei dem die Calciuminjektion einen vollständigen Atemstillstand herbeiführte, der durch künstliche Beatmung wieder behoben wurde. Nach einer wiederholten Injektion trat wiederum ein Atemstillstand ein, der jedoch nach 10' dauernder Beatmung noch anhielt. Während der Beatmung sank der Blutdruck nur um wenige Millimeter von seiner ursprünglichen Höhe. Nach Aussetzen der künstlichen Respiration traten sofort Vaguspulse ein und das Tier endete, ohne dass die Atmung wiedergekehrt wäre.

V. Versuch.

Kaninchen, 2100 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	Blutdruck in mm Hg.	
9h 15′		—	—	1 g Chloralhydrat subcutan
10h ′	52	10	54	
10h 30′	21	9	39	
31′	18	9	37	Injection von 3 ccm. 3,4 % $CaCl_2$-lösung innerhalb 30″ in Jugularis externa.
31 1/2′	10	6	34	
32	Atemstillstand		34	
32 1/2′			29	
33	Künstliche Atmung		31	
34′			41	Ende der künstlichen Atmung
34 1/2′	18	9	45	
38′	11	9	40	
40′	11	8	38	
41′	11	8	38	Injection von 5 ccm. 3,4 % $CaCl_2$-lösung innerhalb 50″, in Jugularis externa.
41 1/2′	9	8	38	
42′	6	6	39	
42 1/2′	5	4	37	
43	Atemstillstand		32	
44′	Künstliche Atmung		30	
48′			33	
54′			34	Ende der künstlichen Atmung.
55′	0	0	48	Vaguspulse.
56′	0	0	11	Herzstillstand.

Es folgt hier noch von demselben Versuch ein Curvenausschnitt, der die graphische Darstellung des auf die 1. $CaCl_2$-injektion eingetretenen Atemstillstandes zeigt.



Kurve N 2.

Die typische erregende Wirkung auf die Atmung und die ihr, wie schon hervorgehoben, stets unmittelbar vorhergehenden Veränderungen am Blutdruck setzten im allgemeinen ganz kurz nach Beginn der Injektion ein. Die Raschheit des Eintritts, Dauer und Intensität beider Wirkungen waren sowohl von der *Konzentration* der Lösungen wie von der *Einlaufgeschwindigkeit* abhängig. So konnte ich in einem Versuch mit verschiedenen Einlaufgeschwindigkeiten am selben Tier, durch 5 ccm isotonischer $CaCl_2$-Lösung, innerhalb einer 1/2' injiciert, einen sofortigen Herz- und Atemstillstand erzeugen: dagegen führten nach vollständiger Erholung des Blutdrucks und der Atmung erst 20 ccm derselben Lösung bei einer Einlaufgeschwindigkeit von 1 ccm in 1' zu einer merklichen Beeinflussung des Blutdrucks; die Atmung wurde überhaupt nicht irritirt. Ein Versuch zum Vergleich verschiedener Konzentrationen bei gleicher Einlaufgeschwindigkeit zeigte andererseits, dass 5 ccm der isotonischen (= 3,4 %) $CaCl_2$-Lösung innerhalb 1' injiciert eine typische Erregung der Atmung und nur einen rasch vorübergehenden Abfall des Blutdrucks hervorrief, während das gleiche Tier an 5 ccm 1/2 norm. (= 5,48 %) Lösung, die nach längerer Pause mit derselben Geschwindigkeit injiciert wurden, an sofort einsetzender Herzlähmung zu Grunde ging. *Daraus ergibt sich, dass für die Stärke der Wirkung* nicht die eingeführte absolute, sondern *die pro Zeiteinheit in die Zirkulation gebrachte Calciummenge massgebend ist.*

Die bisherigen Versuche zeigen, dass die Ca-Injektionen bei der Anordnung, bei der sie eine Erregung der Atemtätigkeit in der von

SCHLICK *geschilderten Form hervorrufen, stets eine ausgeprägte Wirkung auf den Blutdruck entfalten*, die wahrscheinlich gemäss den Untersuchungen der citierten Autoren weniger auf eine Vagusreizung als auf eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel zurückzuführen ist ; *und dass andererseits die Steigerung der Respiration häufig nur unvollkommen, als einfache Frequenzsteigerung zur Ausbildung kommt, und dass manchmal sogar auf die Ca-Injektion hin sich eine gleichzeitige Abnahme der Frequenz und der Atemhöhen, ja vollkommene und tötliche Atemstillstände einstellen.*

Zunächst wurde nun versucht, den *Angriffspunkt der respirationserregenden* Wirkung der $CaCl_2$-Injektionen zu bestimmen.

Die Ca-Wirkung nach Vagusdurchschneidung.

SCHLICK hat schon festgestellt, *dass die Erregung der Respiration auch nach beiderseitiger Vagotomie auftritt*. Ich fand diese Angabe in wiederholten Versuchen bestätigt. Ich führe dafür das folgende Protokoll an.

VI. Versuch.

Kaninchen, 2300 g.

Zeit	Atemzüge in 15″	Atemhöhe in mm.	
3h 00′	—	—	1,2 g Chloralhydrat subcutan.
4h 00′	—	—	beide Vagi durchschnitten.
20′	8	5	
22′	8	5	
23′	12	9	Injection von 3 ccm 5,48 % $CaCl_2$lösung in Jugularis externa.
23 1/2′	12	10	
23 1/2′	10	8	
23 3/4′	9	7	
24′	8	5	
25′	8	5	

Die Ca-Wirkung nach Atropinisierung.

Um die Beteiligung der Vagusendigungen an der Calciumwirkung festzustellen, wurde versucht diese durch Atropin auszuschalten. Die Tiere erhielten dazu 0,03 g. Atropinum sulfuricum intravenös. Wie des öftern festgestellt wurde, gelingt es schon 3′ nach dieser Atropingabe nicht mehr, durch Reizung des zentral abgebundenen Vagus am Halse mittels Induktionsstromes einen Herzstillstand herbeizuführen,

selbst wenn die Rollen des Induktionsapparats vollständig übereinander geschoben sind. *Trotz einer so weitgehenden Ausschaltung der Vagusendigungen trat die Steigerung der Atemtätigkeit nach Ca in unverminderter Stärke ein,* wie aus den folgenden Protokollen zu ersehen ist.

VII. Versuch

Kaninchen. 2800 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	Blutdruck in mm. Hg.	
3h 10′	—	—	—	1,6 g. Choralhydrat subcutan
50′	19	10	35	0,03 g. Atrop. sulf. intravenös.
53′	19	9	30	l. Vagus gereizt, ohne Effekt auf Blutdruck.
55′	18	9	30	
56′	16	6	26	Injection von 5 ccm 3,4 % $CaCl_2$lösung in Jugularis externa.
56 ½′	24	8	23	
57′	38	9	26	
59′	23	9	30	
4h 01′	18	9	30	l. Vagus gereizt, ohne Effekt auf Blutdruck.
02′	18	9	30	

VIII. Versuch

Kaninchen, 3150 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	Blutdruck in mm. Hg.	
9h 00′	—	—	—	1,8 g. Choralhydrat subcutan.
10h 16′	19	13	28	
20′	18	13	27	0,03 g Atrop. sulf. intravenös.
24′	12	12	24	
24 ½′	15	14	18	Injection von 3 ccm 5,48 % $CaCl_2$lösung in Jugularis externa.
25′	22	13	20	
25 ½′	18	11	24	
26′	16	11	23	
27′	13	11	23	

Aus den Versuchen mit Vagusdurchschneidung und mit Atropinisierung geht wohl mit Sicherheit hervor, dass der Vagus für die Entfaltung der erregenden Wirkung des Calciums auf die Atmung von keiner irgendwie erheblichen Bedeutung ist. SCHLICK hat aus dem Eintritt der Atemsteigerung nach Vagotomie geschlossen, *dass das Calcium das Atemzentrum direkt in Erregung versetzt. Dieser Schluss ist nicht ohne Weiteres berechtigt* ; denn wie bekannt, ist das Atemzentrum mit der Peripherie ausser durch den Vagus noch durch den Trigeminus und Olfactorius und sämmtliche im Rückenmark verlaufende sensible Nervenbahnen verbunden ; sie können alle bei peripherer Reizung reflektorisch die Atemtätigkeit beeinflussen. Es erforderte demnach die Frage nach dem Angriffsort noch weitere Untersuchungen.

Um zu bestimmen, ob eine Substanz an den zentralen oder an den peripheren Teilen des Nervensystems angreift, sind zwei Wege gangbar : entweder bei allgemeiner Ueberschwemmung des Körpers mit der Substanz die Ausschaltung des nervösen Zentralorgans, bzw. die Trennung seiner sämtlichen Verbindungen mit der Peripherie, oder aber bei Intaktheit der nervösen Bahn eine isolierte Einwirkung der Substanz entweder auf das Zentralorgan oder auf die Peripherie. Da nach BAGLIONI (13) eine vollkommene operative Isolierung des Atemzentrums von den peripheren Nerveneinflüssen bisher noch nicht gelungen ist, so wurde der letztere Weg, eine isolirte Einwirkung des Ca einmal auf die Medulla, das anderemal auf die peripheren Nerven, versucht.

Die Ca-Wirkung bei direkter Applikation auf die Medulla oblongata.

Eine möglichst isolierte Einwirkung des $CaCl_2$ auf das Atemzentrum sollte nach dem Vorgange GARDELLAS (6) durch direktes Aufbringen der Lösung auf die Medulla oblongata erreicht werden. Dazu wurden die dorsalen Spangen des 1. und 2. Halswirbels entfernt und die Dura gespalten ; so wird die Medulla oblongata vollkommen freigelegt. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung wie bisher. *Es gelang aber weder durch Auftropfen und Bespülen der Oberfläche, noch durch tropfenweise Injektionen isotonischer $CaCl_2$-Lösung in die Gehirnsubstanz selbst irgend welche Aenderung der Atmung hervorzurufen.* Das Tier ging unter Fortschreiten der Chloralhydratwirkung an Atemlähmung zu Grunde.

Wirkungsunterschiede des $CaCl_2$ bei herz- und kopfwärtsgerichteten Injektionen.

Zum Zwecke isolierter Einwirkungen auf das Gehirn, insbesondere auf die Zentren der Medulla oblongata, sind ausser der eben besprochenen Methode von verschiedenen Autoren Injektionen in die Carotis oder in die Vertebralis benützt worden (1). Um Substanzen durch die Vertebralis in's Gehirn gelangen zu lassen, lassen sich auch die Injektionen in die peripher unterbundene Axillaris (1) machen. Wenn auch auf diese Weise die Einwirkung nicht auf das Zentralnervensystem beschränkt bleibt, so ist doch der Conzentrations- und der Zeitunterschied, mit dem die injicierte Substanz hier und in den übrigen Körpergebieten zur Wirkung kommt, hinreichend gross, um aus dem Vergleich der Raschheit des Eintritts und der Stärke der Wirkung nach solchen kopfwärts gerichteten Injektionen mit der Wirkung nach intravenösen, herzwärts gemachten Injektionen ziemlich sichere Schlüsse auf ihren Angriffsort zuzulassen.

Ich lasse nun die Protokolle zweier Versuche folgen, die zu einem Vergleich der beiden Injektionsarten herangezogen wurden.

IX. Versuch.

Kaninchen, 2500 g. erhielt 10 Uhr 1,5 g. Chloralhydrat subkutan. 11 Uhr 20 Min. war der Blutdruck auf 48mm Hg gesunken, die Atmung war stark geschädigt: Frequenz in 1 Minute 40, die Atemhöhe war von 7mm auf 3mm gesunken. Das Tier erhielt nun nacheinander 3 Injektionen, die erste in die Jugularis, die zweite in die Axillaris, die dritte wiederum in die Jugularis. Vor der 2 und 3 Injektion wurde jedesmal solange gewartet, bis die Wirkung der vorausgegangenen Injektion vollständig abgeklungen und der ursprüngliche Respirationszustand wieder erreicht war. Die drei Injektionen wurden mit der möglichst gleichen Einlaufgeschwindigkeit von 1 ccm in 10 Sec. gemacht und zwar wurden bei der 1. und 2. Injektion 3 ccm, bei der 3. wegen sehr intensiver Wirkung nur 1 ccm isotonische $CaCl_2$-Lösung injiciert.

Zum Vergleich stelle ich nun die von 10 zu 10 Sekunden berechneten Aenderungen der Atemkurve nebeneinander.

(1) S. darüber bei Magnus (14).

Zeit	1. Inject. in *Jugularis*		Inject. in *Axillaris*		2. Inject in *Jugularis*	
	Atemzüge in 10″	Atemhöhe in mm	Atemzüge in 10″	Atemhöhe in mm	Atemzüge in 10″	Atemhöhe in mm.
Vor der Inject.						
20″	8	7	7	6	7	6
10″	7	8	8	6	7	6
Injection nach der Inject.						
10″	13	9	7	2 5	3 (*)	7
20″	17	11	7	3	3 (*)	14
30″	12	12	9	7	7 (*)	13
40″	11	12	9	7	7 (*)	11
50″	11	11,5	9	7	8	10
60″	10	11	9	7	8	8,5

Da in diesem Versuch die Ca-Wirkung mit einer ganz unzweideutigen und abrupten Aenderung der Atemkurve einsetzte, so lässt sich zur Beurteilung der Wirkungsintensität der 3 Injektionen auch die Raschheit des Wirkungseintritts vergleichen. Die Anzahl der Atemzüge die das Tier noch mit unveränderter Frequenz vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der Respirationsänderung machte, betrug bei der Axillarisinjektion noch 7, bei beiden Jugularinjektionen jedesmal nur 1.

(*) Mit Beginn der Wirkung traten krampfhafte, besonders exspiratorisch angestrengte Atemzüge auf, denen eine abnorm lange Pause folgte, während der das Tier in tetanischer Exspirationsstellung verblieb. Diese krampfhafte Atmung hielt 30-40″ an ; es kann deshalb die für diese Zeiten berechnete Atemfrequenz nicht als Masstab der Wirkungsintensität gelten.

X. Versuch.

Kaninchen, 2500 g. Anordnung wie im IX Versuch. 3 h. 30 M.: 1,5 g. Chloralhydrat subcutan, 5 h. 40 M.: Blutdruck 45 mm Hg., nunmehr 3 Injectionen von je 3 ccm isotonischer $CaCl_2$ lösung.

Zeit	1. Inject. in *Jugularis*		Inject. in *Axillaris*		2 Inject. in *Jugularis*	
	Atemzüge in 15"	Atemhöhe in mm.	Atemzüge in 15"	Atemhöhe in mm.	Atemzüge in 15"	Atemhöhe in mm.
Vor der Inject.						
30"	9	6	9	6	10	5,5
15"	9	6	9	6	10	5,5
Injection nach der Inject.						
15"	10	6	9	5	10	5,5
30"	14	5	10	4	13	5
45"	19	4	11	4.5	15	4,5
1' 00"	24	3,5	12	5	17	4,5
15"	23	4 5	13	6	15	4,5
30"	23	6	13	6	15	4,5
45"	21	6	13	6	13	4,5
2' 00"	20	6	13	6	13	4,5
15"	18	6	12	6	13	4,5
30"	16	5 5	12	6	13	4,5
45"	14	5	12	5 5	12	4,5
3' 00"	14	5	12	5.5	12	4,5

Aus beiden Versuchen geht übereinstimmend hervor, dass die Raschheit des Wirkungseintritts bei den Jugularisinjektionen einen nicht geringen Vorsprung gegenüber den Axillarisinjektionen aufweist; dazu sind im 9. Versuch die Zeiten bis zum Einsetzen der Wirkung, im 10. Versuch die Zeiten vom Beginn der Injektion bis zur Erreichung des Maximums der Frequenzsteigerung zu vergleichen, was z. B. im letzteren Fall eine Differenz von 15" zwischen der Jugularis- und der Axillarisinjektion ergibt. Die Intensität der Wirkung, am besten an der Zunahme der Atemfrequenz gemessen, ist in beiden Versuchen bei

der ersten Jugularisinjektion enorm stärker als bei der folgenden Axillarisinjektion. Aber auch die zur Kontrolle wiederholte Jugularisinjektion übertrifft im 10. Versuch die kopfwärts gerichtete Injektion deutlich. Und beim 9. Versuch ist ohne Zweifel die auf die zweite Jugularisinjektion folgende intensive Krampfatmung ebenfalls als der stärkere Effekt anzusehen als die einfache Steigerung nach der Axillarisinjektion; vollends da herzwärts nur der dritte Teil der kopfwärts injicierten Calciummenge zur Anwendung kam.

Es erweist sich also in beiden Versuchen *die Wirkung der Axillarisinjektion als deutlich abgeschwächt gegenüber der Jugularisinjektion,* sowohl was Raschheit des Eintritts, wie Stärke der Wirkung anlangt. Ausser diesen beiden, eine einwandfreie Vergleichung desselben Effektes bei herzwärts und kopfwärts gerichteten Injectionen zulassenden Versuchen habe ich noch eine grosse Zahl in derselben Anordnung oder mit Injektionen in die Carotis anstatt in die Axillaris angestellt. Es trat jedoch bei den kopfwärts gerichteten Injektionen, sowohl bei Carotis wie bei Axillarinjektionen, an Stelle der erwarteten Zunahme der Atemtätigkeit ganz überwiegend eine depressive Wirkung auf die Atmung in den Vordergrund. Die Art und Weise dieser entgegengesetzten Wirkung deckte sich vollkommen mit den gleichen, bei den intravenösen Injektionen nur ausnahmsweise beobachteten, schon beschriebenen Atemtypen. (Vergl. Versuch 3-5).

Es kam in der überwiegenden Zahl der Injektionen in Carotis und Axillaris entweder zu einer Verkleinerung der Atemhöhe oder auch zu einem vollkommenen Atemstillstand, der geradeso, wie es oben schon beschrieben ist, sich wieder löste oder aber auch den Tod des Tieres veranlasste.

Diese Tatsache und der Ausfall der Versuche 9 und 10 sprechen für die Annahme, *dass die Atemerregung nach Calciuminjektion wohl kaum am Atemzentrum ihren Ursprung besitzt, sondern in der Körperperipherie ausgelöst wird und also einen Reflexvorgang darstellt.*

Zum anderen geht aus ihnen ganz eindeutig hervor, *dass das Calcium, im Gegensatz zu diesem Reflex, auf das Atemzentrum direkt eine lähmende Wirkung ausübt.*

Damit finden auch die schon oben erwähnten Angaben Don Joseph und Meltzers und Gardellas über Lähmung der Atmung nach Ca-Injektionen ihre Bestätigung.

Ausser der Möglichkeit einer direkten und der einer von der Peripherie aus veranlassten reflektorischen Einwirkung des Calciums auf das Atemzentrum könnte man auch daran denken, dass das Cal-

ciumchlorid seine Wirkung durch eine rein chemische Beeinflussung des CO_2-Gehalts des Blutes ausübe. Dies ist jedoch durch die letzten Versuche ebenfalls ausgeschlossen, da ja die Blutkohlensäure ihrerseits wiederum am Atemzentrum angreift und sich deshalb eine Aenderung des CO_2-Gehalts durch Calcium wie eine direkte Wirkung auf das Atemzentrum hätte darstellen müssen.

Schliesslich ist noch eine weitere Möglichkeit zu besprechen. Durch die kopfwärts gerichteten Injektionen in die Carotis werden auch die Endigungen des Olfactorius und des Trigeminus mit bedeutendem Vorsprung gegenüber der übrigen Körperperipherie betroffen ; sie kommen also jedenfalls ebenso wie das Atemzentrum als Angriffspunkt der Respirationserregung nicht in Betracht. Ebensowenig kann die Lähmung der Atmung durch diese Nerven ausgelöst sein, da auch einige Versuche, bei denen die Salzlösung nach Unterbindung der gleichseitigen Carotis durch die Axillaris nach dem Gehirn geschickt wurde, bei denen also eine Bespülung der in Frage stehenden Nervenenden ausgeschlossen war, gerade so prompt zur Atemlähmung führten, wie die Injektionen in die Carotis oder in die Axillaris ohne Unterbindung der Carotis.

Nachdem also durch die bisherigen Versuche wohl sicher gestellt ist, dass der Vagus, Trigeminus und Olfactorius weder für die Entstehung der Atemerregung noch für die Leitung eines Reflexes zum Atemzentrum in Betracht kommen können, *bleiben als Reflexbahn nur noch die im Rückenmark verlaufenden sensiblen Nervenbahnen*. Eine ganz allgemeine Wirkung des Calciums auf die sensiblen Nerven, durch welche das Atemphänomen veranlasst werden könnte, ist wohl nicht anzunehmen. Es liegt vielmehr nahe, eine durch besondere lokale Verhältnisse bedingte Erregung sensibler Nervenendigungen anzunehmen und vielleicht an einen *Zusammenhang der Atemerregung mit der in allen Fällen deutlich ausgeprägten Blutdruckwirkung* zu denken. Durch die nach der Injektion einsetzende plötzliche Verlangsamung der Herzpulse, noch mehr durch die häufig beobachteten Herzstillstände wird ohne Zweifel der Blutkreislauf in der Lunge stark alteriert. Ich suchte darüber näheren Aufschluss zu bekommen durch Untersuchung der Blutfüllung der Lungen nach Calciuminjektionen.

Ich benützte dazu die Methode von WEBER (5). An curarisierten, künstlich beatmeten *Katzen* wurde nach Resektion einiger Rippen der linke untere Lungenlappen von seinen Pleuraverbindungen mit dem oberen Lungenlappen und der hinteren Thoraxwand bis auf den Gefässstil isoliert, der zuführende Bronchus abgebunden, und der kollabierte Lappen in ein Onkometer eingeschlossen und seine Vo-

lumschwankungen mittels eines mit dem Onkometer verbundenen Pistonrekorders aufgezeichnet. Zugleich wurde auch der Blutdruck in der Aorta von der Carotis aus in der üblichen Weise registriert.

XI. Versuch.

Katze, 3400 g., Curare, künstliche Atmung.

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Lungen volumen (*)	
$4^h\ 30'$	24	42	
$31'$	23	41	
$31' \frac{1}{2}'$	26	50	Geringe Blutdrucksteigerung ohne erkennbare Ursache.
$32'$	28	51	
$37'$	28	51	
$42'$	28	51	
$42 \frac{1}{2}'$	35	58	Injektion von 5 ccm 5,48 % $CaCl_2$lösung in Jugularis externa.
$43'$	33	67	
$43 \frac{1}{2}'$	27	über 67	
$44'$	19	» 67	
$45'$	15	» 67	
$46'$	14	67	
$46 \frac{1}{2}'$	11	35	
$47'$	9	20	
$48'$	7	0	

Aus diesem Versuch geht hervor, *dass der Abfall des Aortenblutdrucks, der übrigens in ganz gleicher Weise wie bei den Kaninchen eintrat, mit einer ganz bedeutenden gleichzeitigen Vermehrung des Lungenvolumens einhergeht*. Mit Beginn des Calciumeinlaufs stieg zwar auch der Blutdruck etwas an; auf der Höhe des geringen Anstiegs setzten jedoch Vaguspulse ein und der Blutdruck begann darauf ziemlich rasch abzufallen, die Herzpulse wurden immer langsamer und bei wenige mm Quecksilber über der Nullinie stehendem Blutdruck, trat Herzstillstand ein. Demgegenüber blieb die Ver-

(*) Die Zahlen bedeuten den Abstand in mm der vom Pistonrekorder gezeichneten Curven von dem Punkt, auf dem nach Eintritt des Herzstillstandes der Zeiger des Pistonrekorders stehen blieb.

mehrung des Lungenvolumens auf der Höhe, selbst bis der Blutdruck nur noch die Hälfte seiner ursprünglichen Höhe besass, und fiel erst mit den letzten Herzpulsen in steiler Kurve ab. Die Vermehrung des Lungenvolumens ist, wie aus dem gleichzeitigen Abfall des Aortenblutdrucks zu schliessen ist, durch eine Stauung im kleinen Kreislauf veranlasst.

Blutstauungen in der Lunge wurden von BASCH und seinen Schülern für die Entstehung der Asthmadyspnoe verantwortlich gemacht. Neuerdings sind zwar Krampfzustände der Bronchialmuskulatur als ausschlaggebende Ursache des Asthma bronchiale erkannt; jedoch wird auch von den Gegnern der BASCH'schen Theorie gelegentlich experimenteller Untersuchungen bestätigt, dass Stauungen im Lungenkreislauf atmungserschwerend wirken und so zu einer reflektorischen Atemänderung führen können (ROMANOFF) (16).

Man könnte also wohl *an die Möglichkeit denken, dass die den Calciuminjektionen folgende Atemerregung, deren Auslösung nach meinen Versuchen in die Körperperipherie verlegt werden muss, durch eine derartige Lungenstauung reflektorisch veranlasst sei und also nur die sekundäre Folge der Schädigung der Herztätigkeit durch das Calcium darstelle.* Da wie schon festgestellt wurde der Vagus als Weg für diesen Reflex nicht in Betracht kommen kann, muss die Reflexbahn in centripetale Nerven verlegt werden, die von der Lunge, vielleicht mit dem Sympathicus zusammen, zu den aufsteigenden Rückenmarksbahnen ziehen.

Die Ca-Wirkung am nicht oder wenig narkotisierten Tier.

Im Laufe der Versuche hat es sich gezeigt, dass es zur Hervorrufung der Atemerregung in der typischen von SCHLICK beschriebenen Form unbedingt notwendig ist, die normale Atemtätigkeit möglichst herabzusetzen, ehe das $CaCl_2$ injiciert wurde.

Die Art und Weise, wie diese Herabsetzung erreicht wird, scheint im Prinzip ohne Belang. So hat SCHLICK die Erregung beobachtet nach Lähmung der Respiration mit Fluornatrium, Chloralhydrat und Morphin. In den hier berichteten Versuchen wurde gewöhnlich Chloralhydrat verwandt. Doch sah ich das Phänomen ebenfalls nach Morphin eintreten, ebenso nach Lähmung des Atemzentrums durch CO_2, wie sie unter anderen von MAREŠ (17) näher beschrieben ist. Das Kaninchen atmete dazu aus einer Atemmaske ein Gemisch von 80% CO_2 u. 20% O_2. Nach kurzer Erregung der Respiration trat eine Herabsetzung der Frequenz und der Atemhöhen ein. Nach der Ca-Injektion stieg besonders die Atemhöhe, in geringerem Masse die Frequenz an.

Die Versuche, in denen die Ca-Injektion gemacht wurde zu einer Zeit, als die Atemtätigkeit durch die Narkose noch nicht besonders geschädigt war, lassen sich je nach Art der Respirationsbeeinflussung *in zwei Gruppen* teilen. Bei der einen Art der Fälle blieb die Steigerung der Atemhöhen aus und es kam nur zu einer Vermehrung der Atemzüge ; aber auch diese trat gegenüber der vorausgehenden, noch nicht reduzierten Atmung nie so prägnant hervor, wie dies gegenüber schwer gelähmter Atemtätigkeit der Fall war. Es kam also *das typische Bild Atemerregung in den Fällen* von Versuchen mit geringer Narkosentiefe *viel weniger schön und deutlich* zum Ausdruck. Dafür setzten aber in *vielen anderen Fällen um so stürmischere Atemerscheinungen* ein, wobei insbesondere auch die respiratorischen Hilfsmuskeln in angestrengteste Tätigkeit gerieten, eine Erscheinung, die bei tiefer Narkose nie beobachtet wurde. Einigemal kam es sogar zu Beginn zu vollständigen krampfhaften Atemstillständen, bald in Inspirations-bald in Exspirationsstellung. Ihnen folgte dann stets eine Reihe angestrengtester Atemzüge. Manchmal breiteten sich die Atemkrämpfe in Form von klonischen Zuckungen auch auf die übrige Skelettmuskulatur aus. Das Ganze machte den Eindruck einer schweren Dyspnoe.

Im Versuch N° 9 habe ich schon einen derartigen Verlauf aufgeführt. Es folgt hier noch ein weiteres Beispiel.

XII. Versuch.

Kaninchen, 2800 g.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	
3h 30′	—	—	1,5 g Chloralhydrat subcutan.
4h 00′	21	4,5	Blutdruck 80 mm. Hg.
30′	17	4,5	
31′	3 (1)	11	Injektion von 3 ccm. 5,48 % $CaCl_2$-lösung in Jugularis externa.
31 1/2	20	9	
32′	17	6,5	
33′	17	4,5	Blutdruck 80 mm. Hg.

(1) Atemstillstand in Exspirationsstellung unterbrochen von 3 krampfhaften Atemzügen.

Als Ergänzung zu diesen Beobachtungen bei geringer Narkosentiefe diente ein Versuch am *nicht narkotisierten* Tier. Ein Kaninchen 2700 g. erhielt in Abständen von ca 3 Minuten 5 ccm 1/2 normaler $CaCl_2$-Lösung durch die Jugularis injiciert mit einer gleichmässigen Einlaufgeschwindigkeit von 3 ccm in der Minute. Die Wirkung auf den Blutdruck bestand wie immer in einem steilen Abfall der Curve unter Verlangsamung der Herzschläge ; nach Beendigung der Injektion stieg der Blutdruck langsam wieder an ; ehe er jedoch seine alte Höhe wieder erreicht hatte, wurde die nächste Injektion gemacht ; auf diese Weise wurde der Blutdruck durch jede Injektion weiter herabgedrückt. So war der ursprüngliche Blutdruck von 75^{mm} Hg. vor der 7. Injektion auf 20^{mm} gesunken. Bei der der 7. Injektion endete das Tier durch Herzstillstand.

Die Atmung wurde durch jede Injektion in gleicher Weise verändert. Kurz nach Beginn der Injektion trat jedesmal ein Atemstillstand ein (in diesem Versuch stets in Inspirationsstellung), darauf folgte eine in Frequenz und Höhe äusserst wechselnde Atmung ; dazwischen traten die schon geschilderten Krämpfe der respiratorischen Hilfsmuskeln und auch der übrigen Skelettmuskulatur auf. Diese Atemveränderungen hielten ziemlich lange an, sodass bei der eingehaltenen Injektionsfolge von ca 3 Minuten die Atmung schliesslich dauernd in Erregung verblieb.

Diese Atemphänomene am wenig oder nicht narkotisierten Tier stimmen vollkommen mit den von DON JOSEPH und MELTZER gemachten Beobachtungen überein. *Sie scheinen in ihrem charakteristischen Verlauf die schon auf Grund anderer Versuche gemachte Annahme ihrer reflektorischen Entstehung gut zu bestätigen.*

Wirkung des milchsauren Calciums.

In den bisherigen Versuchen wurden ausschliesslich Injektionen von $CaCl_2$ verwendet ; zur Entscheidung wie weit die dabei beobachteten Wirkungen von dem Ca-Kation abhängig sind, machte ich einige Versuche mit Injektion von milchsaurem Calcium in isotonischer Lösung (= 4,75 % des mit 5 H_2O krystallisirten Salzes).

XIII. Versuch.

Kaninchen 3000 gr.

Zeit	Atemzüge in 30″	Atemhöhe in mm.	Blutdruck in mm. Hg.	
9h 00′	—	—	—	1,5 g. Chloralhydrat subcutan.
10h 10′	18	12	29	
10 1/2′	24	11	27	Injektion von 5 ccm 4,75 % Calc. lact. in Jugularis externa.
11′	26	14	25	
12′	26	13	25	
14′	22	13	28	
16′	19	13	28	

Wie der Versuch zeigt, gibt auch der milchsaure Kalk dasselbe Wirkungsbild wie das Calciumchlorid: Steigerung der Atemfrequenz und Abfall des Blutdrucks. Ich sah auch die nach $CaCl_2$ beobachteten respirationslähmenden Wirkungen in wiederholten Versuchen mit milchsaurem Kalk eintreten. Nie sah ich dabei einen qualitativen Unterschied von der $CaCl_2$-Wirkung, wenn auch im ganzen der Effekt des milchsauren Kalks vielleicht eine etwas geringere Stärke aufweist.

Demnach ist der in den mitgeteilten Versuchen sich darstellende Wirkungskomplex der akuten intravenösen Calciumvergiftung (einerseits die paralytische Wirkung auf das Herz mit ihren Folgen auf Blutdruck und Atmung, andererseits die Möglichkeit einer direkten Lähmung des Atemzentrums) vom Anion unabhänig und allein durch das Kation bedingt; ob aber diese Wirkungen für Calciumionе specifisch sind, muss noch dahingestellt bleiben.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.

1. *Die von* SCHLICK *beschriebene erregende Wirkung des Calciumchlorids auf eine durch Narkotika abgeschwächte Atmung scheint nicht als direkte Erregung des Atemzentrums aufzufassen zu sein, vielmehr als ein reflektorischer Vorgang. Dieser Reflex verläuft sicher nicht in der Vagusbahn. Er steht wohl in Zusammenhang mit einer durch die lähmende Wirkung des Calciums auf das Herz veranlassten Lungenstauung. Am nicht oder nur leicht narkotisierten Tier äussert sich*

die Calciumwirkung weniger in einer Steigerung der Atemfrequenz und -intensität, sondern es setzt hier infolge der noch guten Anspruchsfähigkeit eine sehr unregelmässige krampfhafte Atmung ein, wobei es zu intensiver Tätigkeit der respiratorischen Hilfsmuskeln, zu exspiratorischen oder inspiratorischen Atemstillständen und sogar zu allgemeinen Krämpfen kommen kann.

2. Neben dieser reflektorischen, eine Atemerregung auslösenden Wirkung auf das Atemzentrum besitzt das Calcium noch eine direkte Wirkung auf dieses Zentrum. Dieselbe ist aber der ersteren entgegengesetzt und veranlasst eine Lähmung der Respiration. Diese Wirkung kann sowohl bei intravenösen, wie intraarteriellen Injektionen in Erscheinung treten. Die Atemlähmung bildet in manchen Fällen die Todesursache bei Calciuminjektionen.

LITTERATUR.

1. Ianuschke, F., Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 61, S. 363.
2. Kunkel, Toxikologie 1901. S. 386.
3. Schlick, A., Dissertation. München 1911.
4. V. Tappeiner, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 25. S. 203 und Bd. 27. S. 108.
5. Don Joseph und Meltzer, Journal of Pharmacology. Vol. 1, p. 1.
6. Gardella, E., Arch. ital. de biol. Bd. 49. S. 83 und Boll. Sci. med. Jahrg. 67 Bd. VI.
7. Meltzer und Auer, American Journal of Physiology. Vol. XXI, p. 400.
8. Busquet und Pachon, Journ. de phys. et de path. gén. 1905, p. 807.
9. Rutkewitsch, K., Pflügers Archiv. Bd. 129. S. 487.
10. Langendorff und Hueck, Pflügers Archiv, Bd. 96, S. 473.
11. Straub, W., Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte, 1912.
12. Fischer, M. H., Pflügers Archiv. Bd. 109. S. 1.
13. Baglioni, S., Ergebnisse der Physiologie. XI Jahrg.
14. Magnus, R., Ergebnisse der Physiologie. I Jahrg. II Abt.
15. Weber, E., Archiv. f. Physiologie. Jahrg. 1910. Suppl. Bd. S. 377.
16. Romanoff, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 64. S. 183.
17. Mares, F., Pflügers Archiv. Bd. 91. S. 529.

Lebenslauf.

Am 18. Oct. 1886 in Marbach a. N. geboren besuchte ich zuerst die dortige Lateinschule und darauf das Kgl. humanistische Gymnasium in Ludwigsburg. Nach seiner Absolvirung im Juli 1904 diente ich als Einjährig-Freiwilliger. Oct. 1905 bezog ich die Hochschule zum Studium der Medizin. Nach Besuch der Universitäten Tübingen und München machte ich im Frühjahr 1908 in Tübingen das Physikum. Die klinischen Semester verbrachte ich in Kiel, Berlin und München und bestand hier im Dez. 1910 das medizinische Staatsexamen. Nach Ableistung des practischen Jahrs am pharmakologischen Institut der Universität in München und an der innerlichen Abteilung des Städtischen Katharinenhospitals in Stuttgart erhielt ich am 31. Dez. 1911 die Approbation als Arzt. Seitdem arbeite ich wieder am pharmakologischen Institut der Münchner Universität.